

医薬機審発 1206 第 1 号
令和 5 年 12 月 6 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

イデカブタゲン ビクルユーセルの最適使用推進ガイドラインの一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)において、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

イデカブタゲン ビクルユーセル（販売名：アベクマ点滴静注）を再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して使用する際の留意事項については、「イデカブタゲン ビクルユーセルの最適使用推進ガイドラインについて」（令和 4 年 4 月 19 日付け薬生機審発 0419 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、イデカブタゲン ビクルユーセルの効能、効果又は性能並びに用法及び用量又は使用方法の一部変更が承認されたこと等に伴い、当該留意事項を別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いいたします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

アベクマ点滴静注 最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>1. はじめに (略)</p> <p>・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む <u>2</u> つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した</p>	2 ページ	<p>1. はじめに (略)</p> <p>免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した</p>
3 ページ	<p>(略)</p> <p>効能又は効果：<u>悪性腫瘍治療</u>に伴うサイトカイン放出症候群</p>	3 ページ	<p>(略)</p> <p>効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群</p>
5 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>	5 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>

8 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>	8 ページ	<p>(略)</p> <p>また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。</p>
9 ～ 14 ページ	<p>(略)</p> <p><u>3. 3. 国際共同第Ⅲ相試験（BB2121-MM-003 試験）</u> <u>免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びダラツムマブを含む 2～4 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に本品と標準治療の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（以下、「MM-003 試験」）が実施された。主な選択・除外基準は表 6 のとおりであった。</u> <u>表 6（略）</u> <u>本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 BCMA CAR T 細胞として $150 \times 10^6 \sim 450 \times 10^6$ 個の用量範囲で単回静脈内投与することとされた。</u></p>	9 ページ	<p>(略)</p> <p>(新設)</p>

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的に、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 3 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗骨髄腫治療（ブリッジング療法）が許容された。ブリッジング療法は、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、標準治療群の化学療法レジメン（DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd）のうちいずれかを 1 サイクル以下で実施することとされ、LD 化学療法の開始より 14 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 1 日目から、患者の直近の前治療レジメンに基づき、治験責任医師の判断により、DPd、DVd、IRd、Kd 又は EPd のうちいずれかの化学療法レジメンを実施された。なお、標準治療群の患者は、IRC 判定により PD が確認され、かつ本品投与の適格性が確認された場合に、治験責任医師からの要請に基づき本品のクロスオーバー投与が可能とされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m² 及びフルダラビン 30 mg/m² をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与

した。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビンの投与量の減量が行われた。

(2) MM-003 試験の臨床成績

MM は既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、無増悪生存期間（以下、「PFS」）の延長により、症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されることから、本試験の主要評価項目は PFS とされ、PFS は無作為化から最初の病勢進行又は死因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。有効性の主要解析には、IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に従った IRC 判定に基づく治療効果データが用いられた。主要評価項目である PFS の結果（2022 年 4 月 18 日データカットオフ）は表 7 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が示された（片側 p 値<0.001、有意水準片側 0.014、層別ログランク検定）。

表 7（略）

図 1（略）

OS について、2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 2 のとおりであった。なお、OS は 222 イベントが起きた時点で最終解析が実施される計画であり、本解析

	<p>はその 74.0% (164/222 イベント) が観察された時点で実施された。</p> <p>表 8 (略)</p> <p>図 2 (略)</p> <p>前治療レジメン数別の有効性の結果は、表 9 のとおりであった。</p> <p>表 9 (略)</p> <p>日本人集団の有効性の結果は、表 10 のとおりであった。2023 年 4 月 28 日データカットオフ時点における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は本品群で NE [3.1, NE]、標準治療群で NE [NE, NE] であった。</p> <p>表 10 (略)</p>		
17～19 ページ	<p>(略)</p> <p>3.6. 国際共同第Ⅲ相試験 (BB2121-MM-003 試験)</p> <p>本試験で本品群に割り付けられ本品を投与された被験者 225 例において、投与後の有害事象及び副作用は全例 (100%) に認められた (データカットオフ日：2022 年 10 月 3 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 13 のとおりであった。</p> <p>表 13 (略)</p> <p>本品群に割り付けられ本品を投与された被験者で、投与後 8 週間以内の死亡は 5 例 (2.2%) に認められた。死因は、病勢進行及び死因不明が各 1 例並びに</p>		(略) (新設)

	<p>有害事象が 3 例 (敗血症、カンジダ性敗血症、サイトカイン放出症候群 各 1 例) で、いずれの有害事象も本品との因果関係は否定されなかった。本品投与から 8 週間を超えて 6 カ月以内に発現した死亡は 15 例 (6.8%) に認められ、病勢進行が 10 例、死因不明が 3 例、有害事象が 2 例 (脳血管発作及び肺敗血症 各 1 例) であった。肺敗血症 1 例は本品との因果関係が否定されなかった。</p>		
22 ページ	<p>(略)</p> <p>・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した</p>		<p>(略)</p> <p>・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した</p>
23 ページ	<p>(略)</p> <p>・CRS があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験及び MM-003 試験を踏まえた CRS 管</p>		<p>(略)</p> <p>・CRS があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び CRS に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験を踏まえた CRS 管理アルゴリズム</p>

	<p>理アルゴリズムは表 15 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及びMM-003 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 1.0 日（1～12 日）、2.0 日（1～19 日）及び 1.0 日（1～14 日）であった。また、CRS に関連する重度の事象として、心房細動、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。</p>		<p>は表 8 のとおりである。なお、MM-001 試験及びCRB-401 試験において、本品の投与開始から CRS の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 1.0 日（1～12 日）及び2.0 日（1～19 日）であった。また、CRS に関連する重度の事象として、心房細動、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。</p>
24 ページ	<p>（略）</p> <p>・神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦、傾眠、意識レベルの低下、注意力障害、書字障害、記憶障害等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験及びMM-003 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 16 のとおりである。なお、MM-001 試験、CRB-401 試験及びMM-003 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 6.0 日（1～720 日）、6.0 日（1～451 日）及び 5.0 日（1～394</p>		<p>（略）</p> <p>・神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。MM-001 試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 9 のとおりである。なお、MM-001 試験及びCRB-401 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 6.0 日（1～720 日）及び6.0 日（1～451 日）であった。</p>

	日)であった。		
26 ページ	(略) ・腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う <u>等</u> 、観察を十分に行うこと。		(略) ・腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行う <u>など</u> 、観察を十分に行うこと。